

**TRANSDERMAL THERAPEUTICAL EQUIPMENT FOR INTRODUCING
THERAPEUTICAL ACTIVE INGREDIENTS BESIDES THE CONTROLLED PH-
RELATIONS OF THE SKIN SURFACE FURTHERMORE METHOD FOR PRODUCING
SQME**

Patent number: HU59615
Publication date: 1992-06-29
Inventor: GUPTA ARUN RAJARAM; ROHR UWE; ZIERENBERG
BERND
Applicant: BOEHRINGER INGELHEIM KG
Classification:
- international: A61K9/70; A61K9/70; (IPC1-7): A61M37/00; A61L15/44
- european: A61K9/70E
Application number: HU19900002638Q 19901129
Priority number(s): DE19893939703 19891201

Report a data error here

Abstract not available for HU59615

Abstract of correspondent: **DE3939703**

The invention concerns the improved transdermal application of pharmacologically active compounds.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

9902477

HU 206 993 B

ER 3-3-2

(19) Országkód:

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG**
**ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

206 993 B

(21) A bejelentés száma: 2638/91

(22) A bejelentés napja: 1990. 11. 29.

(30) Elsőbbségi adatok:

P 39 39 703 1989. 12. 01. DE

(86) Nemzetközi bejelentési szám: PCT/EP 90/02052

(87) Nemzetközi közzétételi szám: WO 91/07998

(51) Int. Cl.⁵

A 61 M 37/00

A 61 L 15/44

(40) A közzététel napja: 1992. 06. 29.

(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 1993. 03. 01. SZKV 93/03

(72) Fejtalálók:

dr. Gupte, Arun Rajaram, Ingelheim/Rhein (DE)
dr. Rohr, Uwe, Gau-Algesheim (DE)
dr. Zierenberg, Bernd, Bingen (DE)

(73) Szabadalmas:

Boehringer Ingelheim KG,
Ingelheim/Rhein (DE)

**(54) Transzdermális gyógyászati eszköz gyógyászati hatóanyagoknak
a bőrfelület szabályozott pH-visszonyai mellett való beadásához**

(57) KIVONAT

A transzdermális – bőrön át ható – gyógyászati eszköz tapaszként van kialakítva hatóanyag-áteresztő hátsó réteggel, hatóanyagot tartalmazó tárolórésszel, valamint a bőrhöz való rögzítést biztosító eszközzel, adott esetben rendelkezik még egy, a hatóanyag-leadást szabályozó membránnal. Az eszköz legalább egy, gyógy-szerészeti legelfogadható, a bőrfelület pH-ját előre

meghatározott értékre beállító adalékanyagot tartalmaz. A hatóanyag célszerűen klenbuterol.

A találmány szerinti eszköz segítségével a bőrfelület pH-ja egy előre meghatározott tartományban állandó szinten tartható, amely megfelel az aktív hatóanyag maximális áramlási sebességének ($\mu\text{g}/\text{cm}^2\cdot\text{h}$).

HU 206 993 B

A szakirodalomban meglehetősen jól ismertek azok a pufferrendszerek, illetve pufferkeverékek, melyeknek segítségével a pH értéke 3 és 10 között tartható.

Az alábbiakban olyan aktív hatóanyagokat sorunk fel példaként, melyeknek diffúziós jellegzetességei megváltoztathatók a pH beállításával:

physostigmin, clonidin, fentanyl, MR 2264 [N-(2-metoxi-ethyl)-noroxi-morfon], efedrin, nikotinsavamid, klenbuterol, pramipexol, lisurid, terbutalin, salbutamol, hexoprenalin, inzulin, vazopresszin (vasopressin), pitvari natriuretikus peptid (ANP - Atrial Natriuretic Peptide).

A találmány szerinti eljárás előnyei és eredményei más, olyan aktív hatóanyagokra is alkalmazhatók, melyek gyenge bázis, illetve gyenge sav alakjában fordulnak elő.

A találmány szerinti eljárással előállított tapasz előnyesen alkalmazható a bőrfelület pH-jának enyhén savas jellegűvé tételere (pH -5,5-6,9), miáltal megakadályozható a baktériumok nem kívánt elszaporodása a bőrfelületen, valamint az ennek következtében fellépő bőrirritáció esetleges jelentkezése.

Erre a célra különösen előnyös az olyan semleges molekulák alkalmazása, melyek áramlási sebességet nem, vagy csak enyhén befolyásolja a bőr pH-ja; ilyen például a nitroglycerin.

A szakirodalomból ismertek a találmány szerinti eljáráshoz hasonló gyógyászati hatóanyagoknak szabályozott pH-viszonyok mellett beadására alkalmas transzdermális gyógyszerkészítmények előállítására vonatkozó eljárások. Ezek általában az alábbi polimerek, illetve kopolimerek egyikének mátrix-rendszeréi: polimetakrilát, polivinil-pirrolidon, etil-cellulóz, hidroxipropil-metil-cellulóz-fthalát, polivinil-alkohol, illetve ezek vinil-lauráttal vagy maleinsavval alkotott kopolimerjei, vinil-acétát, illetve vinil-lauráttal vagy maleinsavval alkotott kopolimerje, polivinil-éter, butilkucsuk és polikaprolaktám.

Az előnyös polimerek és kopolimerek előállítása emulziós polimerizációval történik. Az ilyenfajta polimerek esetében az aktív hatóanyagok leadása olyan módon variálható, ha változtatjuk a polimer-részecskek nagyságát, továbbá azáltal, ha 40 és 200 µm közötti tartományban - előnyesen legfeljebb 140 µm-ig - variáljuk a rétegvastagságot, végül pedig azáltal, ha változtatjuk az üveghőmérsékletet.

A részecskenagyság a polimer anyag részecske-átmérőjével áll összefüggésben a polimer anyag előállítását követően, és értéke legfeljebb 500 µm lehet. A részecskenagyság (átmérő) a polimerizáció feltételeitől függően változható. A részecskenagyság csökkenése azt eredményezi, hogy növekszik a hatóanyag leadásának mértéke.

Az üveghőmérséklet a monomer-összetétel változtatásával módosítható és például -20° és +80 °C - előnyesen -20° és +40 °C, még előnyösebben -10° és +30 °C - közötti hőmérséklet hozható létre. Az üveghőmérséklet növekedése a hatóanyag-leadás sebességek csökkenésével jár együtt.

Az emulziós polimerizáció módszerének felhaszná-

lásával az alábbi polimerek állíthatók elő, például: PVC, polilaktidok, polisztirol, polivinil-acetát, polibutadién, poliakril-nitril, polivinil-észter, polivinil-éter és a fentiek kopolimerjei. Előnyök az akrilsav és a metakrilsav metil- és/vagy etil észtereinek emulziós polimerizációval előállított kopolimerjei. Az emulziós polimerek molekulatömege előnyösen 10^4 és 10^7 között van. A vivőanyag lehet szilárd - például fagyaszatos száritással előállított - anyag, melyben a polimerré szecskék megtartják alakjukat és méretüket.

Hatóanyagok transzdermális adagolására szolgáló mátrixrendszer - bőrtapaszk - tartalmaznak egy hátoldali réteget - ebben található az aktív hatóanyag -, egy aktív hatóanyagot tartalmazó tárolót (aktív hatóanyag mátrix-tár), valamint a rendszert a bőrhöz rögzítő eszközt.

Az aktív hatóanyag leadásának szabályozása történhet a polimer-mátrix megfelelő kiválasztásával, amint azt például a 86997 számú európai szabadalmi leírás ismerteti, vagy pedig megfelelő membránok alkalmazásával, amilyeneket például a 3 598 122 számú és a 3 598 123 számú amerikai szabadalmi leírás ismertet.

A találmány egyik kiviteli alakjánál a rendszer tartalmaz: egy olyan hátoldali réteget, mely az aktív hatóanyagra nézve át nem ereszti (áthatolhatatlan); egy polimer mátrixot, melyben az aktív hatóanyag, valamint 2-10%-nyi mennyiségen egy gyenge bázis, gyenge sav vagy só található a bőr pH-jának beállítása céljából, végül egy, a rendszert a bőrhöz rögzítő eszközt.

Az aktív hatóanyagot tartalmazó mátrix előnyesen emulziós polimerizációval előállított poliakrilátból áll. Ilyen típusú rendszereket ismertet például a 2920 500 számú közzétett német szabadalmi leírás, a 209 121 számú Európa-szabadalmi bejelentés és a 86997 számú Európa-szabadalom, melyeknek tartalmára leírásunkban is hivatkozunk.

Különösen előnyös emulziós polimerek az akril- és metakrilsav alkilésztereinek kopolimerjei. Az általános képlet a következő:



COOR₂ COOR₂, ahol

R₁ = H, CH₃ és R₂ = H, C₁-C₄-alkil

C₁-C₄-alkil-N(C₁-C₄-alkil)₂.

Az átlagos molekulatömeg 6×10^4 és $1,6 \cdot 10^7$ között van, előnyesen a 10^4 és 10^6 közötti tartományba esik.

Előnyöknek tekinthetők az alábbi - a Röhm GmbH (Darmstadt) által előállított - Eudragit emulziós polimerek, illetve keverékeik, éspedig a következők:

E 30 D molekulatömeg: 800 000

R₁ = H, CH₃,

R₂ = CH₃C₂H₅;

E 12,5/100 molekulatömeg: 150 000

R₁ = CH₃,

R₂ = CH₂-CH₂-N(CH₃)₂

CH₃, C₄H₉,

L/S 100 molekulatömeg: 135 000

R₁ = CH₃,

R₂ = H, CH₃.

anyag – mely a pH szabályozását biztosítja – egyenletesen oszlik meg egy polimer mátrixban. A használat előtt a (30) védőfilmet eltávolítjuk, és ezáltal a (31) tapadó felület szabaddá válik.

- A 3. ábra a találmány szerinti (10) tapasz egy másik kiviteli alakját szemlélteti, melynél az aktív hatóanyag leadását a (33) membrán szabályozza. A (22) adalékanyag a (34) különálló rétegen helyezkedik el. Ezen az ábrán nem látható a (30) védőfilm.
- A 4. ábrán a találmány szerinti (10) tapasz egy további, az előzőekhez hasonló kiviteli alakját szemléltetjük azzal a különbösséggel, hogy ez tartalmaz egy ragadós polimerből álló – (34) (különálló) réteget is, melyben a (22) adalékanyag található.
- Az 5. ábra egy olyan, találmány szerinti tapasz metszetét mutatja, melynek alsó oldalán a bőr legfelső rétegén áthatolni képes kis (35) tük helyezkednek el. A (20) polimer mátrix tartalmazza a (21) aktív hatóanyagot és a (22) adalékanyagot. A tapasz lapos (35) külső oldalai alsó felükön a (31) tapadó felületet, illetve réteget tartalmazzák, melynek segítségével a (10) tapasz a bőrhöz rögzíthető.

A továbbiakban a találmány szerinti eljárást ismertetjük részletesebben példáink segítségével.

1. előállítási példa

A klenbuterol-Eudragit NE 30 D oldat előállítása:

Aceton	1734 mg	
ezt helyezzük egy fűthető és légmentesen zárhozható tartályba, állandó keverés közben, majd		
klenbuterolt	21 mg	
és		
citromsavat	21 mg	
adunk hozzá lassan, keverés közben.		
Végül		
Eudragit NE 30 D-t	434 mg	
adunk hozzá.		

Bézárjuk a fűtőtartályt, majd keverés közben 40 °C hőmérsékletre hevíjtük. Ezen a hőmérsékleten a keverést mindaddig folytatjuk, amíg homogén oldat nem keletkezik. Az oldatnak csomómentesnek kell lennie. Az oldat viszkozitása előnyösen 3000 és 4000 mPas között van. A felmelegített oldatot olyan, direkt bevonást biztosító szerkezet segítségével alkalmazzuk, mely az alábbi részekből áll: felhordó készülék, melegítő csatorna és hűtő szerkezet. Egy rögzített kés (úgynevezett simító kés) van a felhordó készülék haladási irányára merőlegesen elhelyezve. A fent ismertetett módon előállított, viszkózus acetonoldatot a kés segítségével egy hordozó filmre visszük fel.

A filmet tehát ily módon azzal az eljárással állítjuk elő, melyet a „Technologische Schriftenreihe: Veredelung bahnförmiger Materialien, Beschichten und Imprägnieren” (Berger Verlag, Frankfurt) – „Technológiai leírássorozat: szalag alakú anyagok kikészítése, bevonatolása és impregnálása” – ismertet.

Az öntött filmben lévő acetont eltávolítása történhet környezeti hőmérsékleten párologtatással, vagy pedig fűtő csatorna segítségével. A bevont hordozó csíkok lehűtjük, majd rátekercseljük a filmre. Bármilyen kívánt mértékű darab vágható stancolással. A darabokat fedőtapaszra ragasztjuk, majd ezzel követően felragasztjuk a betegre.

2. előállítási példa

10	A klenbuterol-Eudragit NE 30 D oldat előállítása:
15	Acetonat 1734 mg mennyiségen egy fűthető és légmentesen zárhozható tartályba helyezünk, állandó keverés közben, majd klenbuterolt 21 mg és
20	nátrium-karbonátot 21 mg mennyiségen adunk hozzá lassan, keverés közben. Végül Eudragit NE 30 D-t 434 mg mennyiségen adunk hozzá.
25	Az eljárást a továbbiakban az 1. példában leírtaknak megfelelően folytatjuk azzal a kivételel, hogy tiszta oldat helyett ebben az esetben szuszpenzió keletkezik.

1. példa

A módosított pH-jú klenbuterol CPA permeabilitása az emberi bőrön keresztül:

A CPA összetétele:

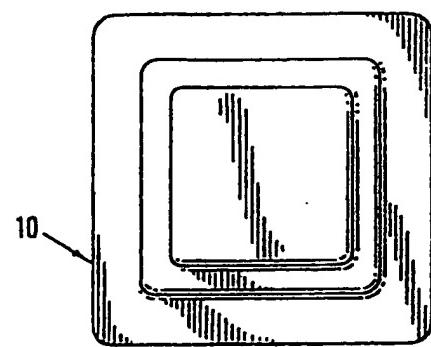
30	pH 10,0	pH 3,5
	Klenbuterol 5%	5%
	Citromsav	5%
	Na ₂ CO ₃ 5%	
35	Polimetakrilát 90%	90%
	Eudragit® E 30 D	

A hatóanyag leadását biztosító készülék egy Franz-féle cella volt. Ez hagyományos módszerek tekintetében a gyógyszerkészítményekből történő hatóanyag-leadás vizsgálatára. A mintavétel 24 és 48 óra műlva történt; ezt követően meghatároztuk a klenbuterol-tartalmat.

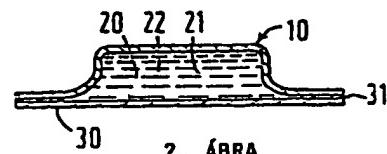
Cells	pH-érték: 3,5			pH-érték: 10,0		
	1	2	3	1	2	3
45	Klenbuterol (diffúzió 24 óra műlva µg/cm ² -ben)	3,48	0,65	2,64	7,8	11,44
50						9,84
55	Klenbuterol (diffúzió 48 óra műlva µg/cm ² -ben)	5,52	1,69	6,04	21,7	21,3
						24,2

A fentiekből nyilvánvalóan kitűnik, hogy lúgos pH-értéken magasabb a diffúziós sebesség, mint savas pH-nál.

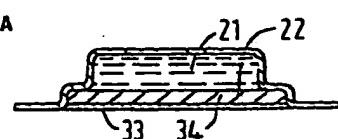
HU 206 993 B
Int. Cl.^S: A 61 M 37/00



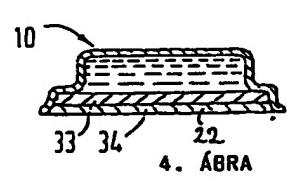
1. ÁBRA



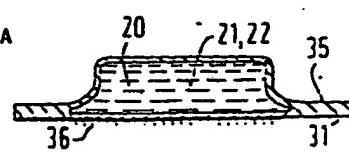
2. ÁBRA



3. ÁBRA



4. ÁBRA



5. ÁBRA